

氏 名 なかがいと まさき  
中垣内 昌樹

学 位 の 種 類 博士（医学）

学 位 記 番 号 富医薬博甲第 322 号

学位授与年月日 令和 2 年 3 月 24 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

教 育 部 名 富山大学大学院医学薬学教育部 博士課程  
生命・臨床医学 専攻

学 位 論 文 題 目

Comparison of Canagliflozin, Dapagliflozin and  
Empagliflozin added to heart failure treatment in  
decompensated heart failure patients with type 2  
diabetes mellitus

(2型糖尿病を合併した非代償性心不全患者におけるカナ  
グリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン  
の心不全への効果の比較)

論 文 審 査 委 員

(主査)	教 授	戸 邊 一之
(副査)	教 授	中 川 崇
(副査)	教 授	西 条 寿夫
(副査)	教 授	北 村 寛
(指導教員)	教 授	絹 川 弘一郎

論 文 要 旨

論 文 題 目

Comparison of Canagliflozin, Dapagliflozin and Empagliflozin added to heart failure treatment in decompensated heart failure patients with type 2 diabetes mellitus

(2型糖尿病を合併した非代償性心不全患者におけるカナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジンの心不全への効果の比較)

富山大学大学院  
医学薬学教育部（博士課程）  
生命臨床医学専攻

内科学第二講座

氏 名 中垣内 昌樹

備考 ① 論文要旨は，2,000 字程度とする。

② A4 判とする。

### 【背景と目的】

2型糖尿病 (T2DM) は、心血管疾患および心不全の発症および進行と密接に関連している。また、T2DMは併存症として心不全患者の予後をさらに悪化させる。このような背景はT2DM治療が心不全に有効である可能性を支持する。しかし、これまでの臨床試験において、インスリン、チアゾリジン、およびDPP-4阻害剤を含むT2DM治療の心不全発症に対する有用性は示されていない。そのような中、ナトリウム-グルコース共輸送体阻害剤 (SGLT2i) という経口糖尿病薬が使用できるようになった。SGLT2iは腎臓の近位尿細管でのグルコースの再吸収を減少させ尿中グルコース排泄増加を介して血糖を低下させる。2015年SGLT2iの1つであるエンパグリフロジンを使用した臨床試験において、糖尿病治療薬として初めて心血管イベント及び心不全入院の減少効果が報告された。その後、他のSGLT2i (カナグリフロジン、ダパグリフロジン) の臨床試験においても心不全減少効果が報告されたため、SGLT2iに共通した効果と認識されるようになった。しかし、心不全入院が減少した機序は未だ明らかではない。さらに、臨床試験において有効性が示された3種類のSGLT2iがT2DM患者の心不全病態に対して同様に有効であるかもわかっていない。そこで本研究の目的は、T2DMを合併した急性非代償性心不全患者におけるSGLT2iの短期的な有効性と安全性について3種類のSGLT2iにおいて比較することである。

### 【対象と方法】

富山大学附属病院に非代償性心不全のため入院した81人のT2DM患者を対象とした。心原性ショック、尿路・性器感染症を含む感染症、末期腎不全を有する患者は対象から除外した。入院後の心不全治療により臨床的に安定した状態 (収縮期血圧 $>90$ mmHg、食事可能、静脈注射による強心薬・循環作動薬の使用なし) をベースラインとし、カナグリフロジン (100mg/日)、ダパグリフロジン (5mg/日)、エンパグリフロジン (10mg/日) のうち1種類のSGLT2iを非無作為に選択し7日間投与した。SGLT2i開始前と投与7日に血液検査と尿検査 (24時間蓄尿による)、胸部レントゲン検査を実施した。朝食前の体重、血圧、心拍数および毎食前の血糖値は7日間の観察期間中に毎日測定した。胸部レントゲン検査より心胸郭比、肺うっ血、胸水の有無を評価した。観察期間中、投薬の変更は行わないこととしたが、ループ利尿薬の用量は担当医の裁量で最小限に調整することを許可した。

### 【結果】

使用したSGLT2iはカナグリフロジン(n=34)、ダパグリフロジン(n=24)、エンパグリフロジン(n=23)だった。SGLT2i投与後、3群とも同様に尿糖排泄量が増加し、空腹時血糖値、体重、収縮期血圧、脈拍が有意に低下した。尿量も3群とも同様に投与1日目に増加し、7日目にベースラインに戻った。ループ利尿薬は17%の患者で減量されたが、肺うっ血、胸水、心胸郭比およびB型ナトリウム利尿ペプチド(BNP)値は3群とも同様に低下した。一方、血漿ノルアドレナリンはカナグリフロジンおよびダパグリフロジン群では変わらなかったのに対し、エンパグリフロジン群では有意に増加した。有害事象は3群間で差はなかった。

3種類のSGLT2i全体における心不全への効果をサブグループに分けBNPの低下度で比較した。年齢、性別、HbA1cレベル、クレアチニン値、左室駆出率の高低に関係なくBNPは低下したが、ベースラインのBNPが高い患者は、低い患者に比べ、BNPの低下度が有意に大きいことが示された。





### 【考察】

臨床試験において長期予後の改善が示された3種類のSGLT2iについて、心不全への短期的な有効性を比べた初めての研究である。3種類のSGLT2iはいずれも同程度に有害事象を認めたが重大なイベントはなく、心不全の治療に有用であることが示唆された。一方、神経体液性因子の一部に薬剤間の違いが確認された。3種類のSGLT2iは、SGLT1/SGLT2選択性と作用時間において相互に異なる。SGLT2阻害にSGLT1阻害が加わると、SGLT1/SGLT2選択性が低下、尿糖排泄が増加、尿量が増加する。しかし今回の研究において3種類のSGLT2iの間で尿糖排泄と尿量に違いは認められなかった。一方、薬剤の作用時間は、ダパグリフロジンは長時間、カナグリフロジンとエンパグリフロジンは短～中時間に分類される。ループ利尿薬において、急な利尿効果のある短時間作用型フロセミドと比べ、緩徐な利尿効果のある長時間作用型アゾセミドは心不全患者の神経体液性因子を賦活しない。3つのSGLT2iにおいて神経体液性因子の変化が異なる機序として、SGLT2iの作用時間が関係しているかもしれない。薬剤間の違いについて今後さらなる研究が待たれる。

### 【結論】

T2DM合併心不全患者においてカナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジンは同様に利尿作用を含め心不全に対し有効であるが神経体液性因子への影響は異なる。

## 学 位 論 文 審 査 の 要 旨

報 告 番 号	富医薬博甲第 号 富医薬博乙第 号	氏 名	中垣内 昌樹
論文審査委員	職 名 (主査) 教 授 (副査) 教 授 (副査) 教 授 (副査) 教 授	氏 名 戸 邊 一 之 西 条 寿 夫 北 村 寛 中 川 崇	   
指導 (紹介) 教員	教 授	絹 川 弘一郎	
(論文題目 英文の場合は、和訳を付記すること。) Comparison of Canagliflozin, Dapagliflozin and Empagliflozin added to heart failure treatment in decompensated heart failure patients with type 2 diabetes mellitus. (2型糖尿病を合併した非代償性心不全患者におけるカナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジンの心不全への効果の比較)			(判定)  <div style="text-align: center; font-size: 2em;">合 格</div>
<b>【背景と目的】</b> 2型糖尿病 (T2DM) は、心血管疾患および心不全の発症および進行と密接に関連している。また、T2DMは併存症として心不全患者の予後をさらに悪化させる。このような背景はT2DM治療が心不全に有効である可能性を支持する。しかし、これまでの臨床試験において、インスリン、チアゾリジン、およびDPP-4阻害剤を含むT2DM治療の心不全発症に対する有用性は示されていない。そのような中、ナトリウム-グルコース共輸送体2阻害剤 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor: SGLT2i) という経口糖尿病薬が使用できるようになった。SGLT2iは腎臓の近位尿細管でのグルコースの再吸収を減少させ尿中グルコース排泄増加を介して血糖を低下させる。2015年SGLT2iの1つであるエンパグリフロジンを使用した臨床試験において、糖尿病治療薬として初めて心血管イベント及び心不全入院の減少効果が報告された。その後、他のSGLT2i (カナグリフロジン、ダパグリフロジン) の臨床試験においても心不全減少効果が報告されたため、SGLT2iに共通した効果と認識されるようになった。しかし、心不全入院が減少した機序や、急性非代償性心不全に対する臨床的有用性は未だ明らかではない。さらに、臨床試験において有効性が示された3種類のSGLT2iがT2DM患者の心不全病態に対して同様に有効であるかもわかっていない。そこで中垣内昌樹先生は、T2DMを合併した急性非代償性心不全患者におけるSGLT2iの短期的な有効性と安全性について3種類のSGLT2iにおいて比較することとした。			
<b>【対象と方法】</b> 富山大学附属病院に非代償性心不全のため入院した81人のT2DM患者を対象とした。心原性ショック、尿路・性器感染症を含む感染症、末期腎不全を有する患者は対象から除外した。入院後の心不全治療により臨床的に安定した状態 (収縮期血圧>90mmHg、食事可能、静脈注射による強心薬・循環作動薬の使用なし) をベースラインとし、カナグリフロジン (100mg/日)、ダパグリフロジン (5mg/日)、エンパグリフロジン (10mg/日) のうち1種類のSGLT2iを非無作為に選択し7日間投与した。SGLT2i開始前と投与7日に血液検査と尿検査 (24時間蓄尿による)、胸部レントゲン検査を実施した。朝食前の体重、血圧、心拍数および毎食前の血糖値は7日間の観察期間中に毎日測定した。胸部レントゲン検査より心胸郭比、肺うっ血、胸水の有無を評価した。観察期間中、投薬の変更は行わないこととしたが、ループ利尿薬の用量は担当医の裁量で最小限に調整することを許可した。			



### 【結果】

使用したSGLT2iはカナグリフロジン(n=34)、ダパグリフロジン(n=24)、エンパグリフロジン(n=23)だった。SGLT2i投与後、3群とも同様に尿糖排泄量が増加し、空腹時血糖値、体重、収縮期血圧、脈拍が有意に低下した。尿量も3群とも同様に投与1日目に増加し、7日目にベースラインに戻った。ループ利尿薬は17%の患者で減量されたが、肺うっ血、胸水、心胸郭比およびB型ナトリウム利尿ペプチド(BNP)値は3群とも同様に低下した。一方、血漿ノルアドレナリンはカナグリフロジンおよびダパグリフロジン群では変わらなかったのに対し、エンパグリフロジン群では有意に増加した。有害事象は3群間で差はなかった。

3種類のSGLT2i全体における心不全への効果をサブグループに分けBNPの低下度で比較した。年齢、性別、HbA1cレベル、クレアチニン値、左室駆出率の高低に関係なくBNPは低下したが、ベースラインのBNPが高い患者は、低い患者に比べ、BNPの低下度が有意に大きいことが示された。

### 【考察】

臨床試験において長期予後の改善が示された3種類のSGLT2iについて、心不全への短期的な有効性を比べた初めての研究である。3種類のSGLT2iはいずれも同程度に有害事象を認めたが重大なイベントはなく、心不全の治療に有用であることが示唆された。一方、神経体液性因子の一部に薬剤間の違いが確認された。3種類のSGLT2iは、SGLT1/SGLT2選択性と作用時間において相互に異なる。SGLT2阻害にSGLT1阻害が加わると、SGLT1/SGLT2選択性が低下、尿糖排泄が増加、尿量が増加する。しかし今回の研究において3種類のSGLT2iの間で尿糖排泄と尿量に違いは認められなかった。一方、薬剤の作用時間は、ダパグリフロジンは長時間、カナグリフロジンとエンパグリフロジンは短～中時間に分類される。ループ利尿薬において、急な利尿効果のある短時間作用型フロセミドと比べ、緩徐な利尿効果のある長時間作用型アゾセミドは心不全患者の神経体液性因子を賦活しない。3つのSGLT2iにおいて神経体液性因子の変化が異なる機序として、SGLT2iの作用時間が関係しているかもしれない。薬剤間の違いについて今後さらなる研究が待たれる。

### 【結論】

T2DM 合併非代償性心不全患者においてカナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジンは同様に利尿作用を含め心不全に対し有効であるが神経体液性因子への影響は異なる。

以上のことから、本論文は、糖尿病を合併した非代償性心不全に対し SGLT2i が有効であることを示したことから、今後、臨床的發展性が期待でき、様々な液性因子を測定して SGLT2i が心不全に対し有効であることを明らかにした点で医学における学術的重要性が高い。

以上より本審査会は本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。